

19



Europäisches Patentamt
European Patent Office
Office européen des brevets

11 Veröffentlichungsnummer:

0 193 770
A2

12

EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG

21 Anmeldenummer: 86101966.9

51 Int. Cl.: C 07 D 211/46, A 61 K 31/445

22 Anmeldetag: 17.02.86

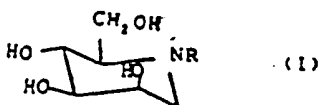
30 Priorität: 28.02.85 DE 3507019

71 Anmelder: BAYER AG, Konzernverwaltung RP
Patentabteilung, D-5090 Leverkusen 1 Bayerwerk (DE)43 Veröffentlichungstag der Anmeldung: 10.09.86
Patentblatt 86/3784 Benannte Vertragsstaaten: AT BE CH DE FR GB IT LI NL
SE72 Erfinder: Kinast, Günther, Dr., Eckbusch 15A,
D-5600 Wuppertal 1 (DE)

54 Neue Derivate von 3,4,5-Trihydroxypiperidin, Verfahren zu ihrer Herstellung und ihre Verwendung.

57 Die Erfindung betrifft neue Derivate von 3,4,5-Trihydroxypiperidin, Verfahren zu ihrer Herstellung sowie ihre Verwendung als Mannosidaseinhibitoren.

Die neuen Derivate lassen sich durch die Formel (I) wiedergeben



EP 0 193 770 A2

in der R einen gegebenenfalls substituierten, geradkettigen, verzweigten oder cyclischen gesättigten oder ungesättigten aliphatischen Kohlenwasserstoffrest darstellt.

ACTORUM AG

- 1 -

5 BAYER AKTIENGESELLSCHAFT 509 Leverkusen-Bayerwerk
Konzernverwaltung RP
Patentabteilung Ad/li-c

10

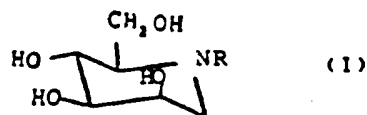
Neue Derivate von 3,4,5-Trihydroxypiperidin, Verfahren
zu ihrer Herstellung und ihre Verwendung

15

Die vorliegende Erfindung betrifft neue Derivate von
3,4,5-Trihydroxypiperidin, Verfahren zu ihrer Her-
stellung sowie ihre Verwendung als Mannosidaseinhi-
bitoren.

20

Die neuen Derivate lassen sich durch die Formel (I)
wiedergeben



25

in der

R einen gegebenenfalls substituierten, geradkettigen,
verzweigten oder cyclischen gesättigten oder ungesät-
30 tigten aliphatischen Kohlenwasserstoffrest dar-
stellt.

Die Erfindung betrifft darüberhinaus auch pharmazeutisch
verwendbare Hydro-Salze der Verbindungen der Formel (I), wie
35 Hydrochloride, -sulfate, -acetate, -carbonate, -oxalate
usw., und Bio-Vorläufer, wobei unter Bio-Vorläufer

Le A 23 567 - Ausland

5 Verbindungen verstanden werden, deren Struktur sich von der aktiven Verbindung unterscheidet, die jedoch nach Verabreichung an Mensch oder Tier im Körper des Patienten in die aktive Verbindung umgewandelt werden.

10 Bevorzugt bedeutet R einen Alkylrest mit 1 bis 30, insbesondere 1 bis 18 C-Atomen, einen Alkenylrest oder Alkynylrest mit 2 bis 18, insbesondere 3 bis 10 C-Atomen.

15 Die genannten Alkyl, Alkenyl und Alkynylreste können gradkettig, verzweigt oder cyclisch und durch O und S unterbrochen und durch folgende Reste substituiert sein:

20 Hydroxy, Alkoxy, Aryloxy, Amino, substituierte Amino wie z. B. Phthalimido, Alkylthio, Arylthio, substituiertes Aryl, Heteroaryl, Halogen wie Fluor, Chlor und Brom, Carboxy, Carboxyalkyl sowie Nitro.

25 Es wurde gefunden, daß die Verbindungen der Formel I potente Inhibitoren zellulärer Mannosidasen sind und damit wertvolle Mittel zur Beeinflussung der Biosynthese der Glycoproteine sind.

30 Die Verbindungen der Formel I erhält man, indem man das Manno-1-desoxyisoneojirimycins (II) (Kinast, Schedel, Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 20 (1981), 805-6) am Stickstoff alkyliert. Dazu sind bekannte N-Alkylierungsmethoden geeignet, z. B. die reduktive Alkylierung mit Carbonylverbindungen und Wasserstoff-Donator-Reduktionsmitteln, die direkte Alkylierung mit Alkylhalogeniden und die Reduktion von Acylverbindungen.

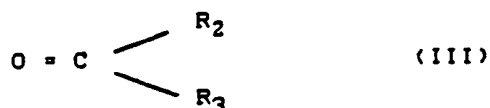
35

Le A 23 567

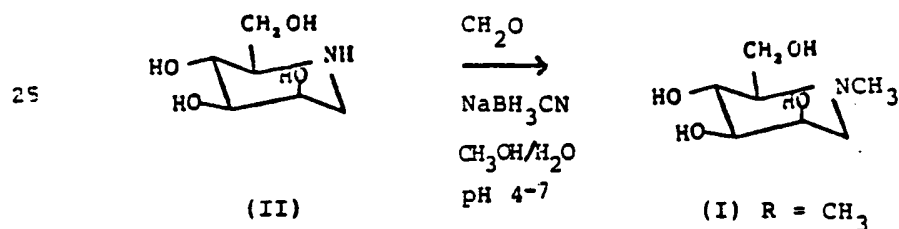
5 Beispielhaft seien folgende Methoden aufgeführt:

1. Reduktive Alkylierung.

Hierbei werden Verbindungen der Formel (II) mit
 10 einem Keton oder Aldehyd der allgemeinen Formel
 (III)



in der
 15 R^2 und R^3 entweder H bedeuten oder die oben für R
 angegebene Bedeutung besitzen oder R^2 für H und R^3
 für die oben angegebene Bedeutung von R steht, und
 einem geeigneten Reduktionsmittel wie z. B. Natrium-
 20 umcyanoborhydrid, Natriumborhydrid/Trifluor-
 essigsäure oder Raney-Nickel/Wasserstoff nach dem
 folgenden Schema umgesetzt.



30 2. Alkylierung.

Zur direkten Alkylierung werden Verbindungen der
 Formel (II) in einem geeigneten Lösemittel wie
 z. B. Dimethylformamid mit einem Alkylierungsmittel

35

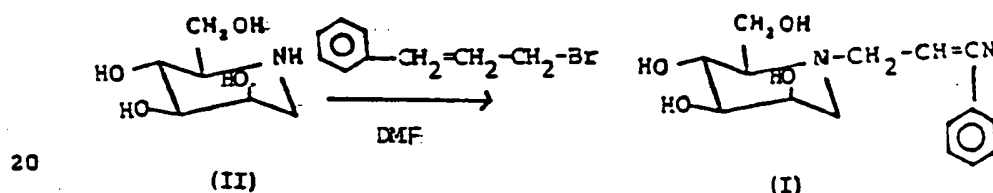
Le A 23 567

5 der allgemeinen Formel (IV)

Z - R

(IV)

10 in der
R die oben angegebene Bedeutung besitzt und Z eine
bei einem Alkylierungsmittel gebräuchliche leicht
austretende Gruppe darstellt, z. B. Halogen, insbe-
sondere Chlor, Brom oder Jod, und einer geeigneten
Base wie z. B. K_2CO_3 nach folgendem Schema umge-
15 setzt



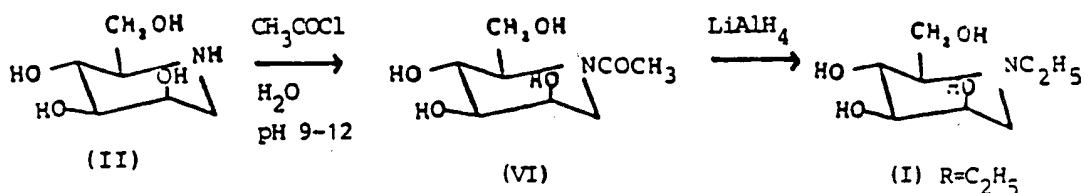
3. Reduktion von Acylverbindungen.

Bei diesem Verfahren zur Herstellung der Verbin-
dungen der Formel I wird (II) zuerst in Wasser,
25 Wasser/Alkoholgemischen oder z. B. in Dimethyl-
formamid (DMF) mit einem Acylhalogenid der allge-
meinen Formel (V)

$R^2-CO-Hal$

30 in der
R die oben angegebene Bedeutung besitzt und Hal für
Halogen, insbesondere Chlor, steht, oder einem ent-
sprechenden Anhydrid zu (VI) acyliert. An-
schließend wird (VI) z. B. mit $LiAlH_4$ zu (I)
35 reduziert.

Le A 23 567



- 10 Die erfindungsgemäß verwendeten Carbonylverbindungen für die reduktive Alkylierung sind entweder bekannt oder können nach Standardverfahren hergestellt werden.

Als typische Beispiele seien im einzelnen genannt:

- 15 Gerad- oder verzweigtkettige Alkylaldehyde wie Formaldehyd, Acetaldehyd, n-Propanal, n-Butanal, 2-Methylpropanal, n-Pentanal, 2-Methylbutanal, 3-Methylbutanal, 2,2-Dimethylpropanal, n-Hexanal, 2-Äthylbutanal, n-Heptanal und n-Octanal; Alkenylaldehyde wie
- 20 Propenal, 2-Methylpropenal, 2-Butenal, 2-Methyl-2-butenal, 2-Äthyl-2-hexenal; cyclische Aldehyde wie Cyclopentancarbaldehyd, Cyclopentanacetaldehyd, Cyclohexancarbaldehyd; Benzaldehyd, o-, m- und p-Toluolcarbaldehyd und Phenylacetaldehyd; durch Hydroxy
- 25 substituierte gerad- und verzweigtkettige Alkylaldehyde wie 5-Hydroxypentanal, 2-Hydroxy-3-methylbutanal, 2-Hydroxy-2-methylpropanal, 4-Hydroxybutanal, 2-Hydroxypropanal und 8-Hydroxyoctanal; durch
- 30 Alkylamino substituierte gerad- und verzweigtkettige Alkylaldehyde wie 5-Dimethylaminopentanal, 2-Diethylaminopropanal.

35

Le A 23 567

5 Des weiteren:

- Methoxy-acetaldehyd, Aethoxy-acetaldehyd, n-Propoxy-acetaldehyd, i-Propoxy-acetaldehyd, n-Butoxy-acetaldehyd, i-Butoxy-acetaldehyd, tert.-Butoxy-acetaldehyd, Cyclopropylmethyloxy-acetaldehyd, Cyclopropoxy-acetaldehyd, 2-Methoxy-äthoxy-acetaldehyd, 2-Aethoxy-äthoxy-acetaldehyd, 2-Methoxy(1-methyl-äthoxy)-acetaldehyd, 2-Aethoxy(1-methyl-äthoxy)-acetaldehyd, Phenyl-10 oxy-acetaldehyd, 2-Methoxy-2-methyl-acetaldehyd, 2-Aethoxy-2-methyl-acetaldehyd, 2-n-Propoxy-2-methyl-acetaldehyd, 2-(i-Propoxy)-2-methyl-acetaldehyd, 2-(n-Butoxy)-2-methyl-acetaldehyd, 2-(i-Butoxy)-2-methyl-acetaldehyd, 2-(tert.-Butoxy)-2-methyl-acetaldehyd, 2-Cyclopropylmethyloxy-2-methyl-acetaldehyd, 2-Cyclopropyloxy-2-methyl-acetaldehyd, 2-Methoxy-äthoxy-2-methyl-acetaldehyd, 2-Aethoxy-äthoxy-2-methyl-acetaldehyd, 2-Methoxy-(1-methyl-äthoxy)-2-methyl-acetaldehyd, 2-Methoxy-2,2-dimethyl-acetaldehyd, 2-Aethoxy-2,2-dimethyl-acetaldehyd, 2-Cyclopropylmethyloxy-acetaldehyd, 2-Butoxy-2,2-dimethyl-acetaldehyd, Methylthio-acetaldehyd, Aethylthio-acetaldehyd, n-Propylthio-acetaldehyd, i-Propylthio-acetaldehyd, Cyclopropyl-methylthio-acetaldehyd, 3-Methoxy-propanal, 3-Aethoxy-propanal, 3-n- und 3-i-Propoxy-propanal, 3-n-, 3-i- und 3-tert.-Butoxy-propanal, 3-Cyclopropyloxy-propanal, 3-Cyclopropylmethyloxy-propanal, 3-Methoxy-3-methyl-propanal, 3-Aethoxy-3-methyl-propanal, 3-n- und 3-i-propoxy-3-methyl-propanal, 3-n-, 3-i- und 3-tert.-Butoxy-3-methyl-propanal, 2,3 und 4-Methoxy-butanal, 2,3 und 4-aethoxy-

Le A 23 567

5 butanal, 2-Methylthio-propanal, 2-Aethylthio-propanal,
3-Methylthio-propanal, 3-Aethylthio-propanal, 2-Methyl-
thio-Butanal, 3-Methylthio-butanal, 4-Methylthio-buta-
nal, Furfurol, Tetrahydrofurfurol, Thiophen, 5-Bromthio-
phen, 5-Methylfurfurol, Pyran-carbaldehyd.

10

Außerdem seien als Ketone beispielsweise genannt:

Aceton, Methyläthylketon, Methyl-n-propylketon, Diäthyl-
keton, Methylbutylketon, Cyclopentanon, Di-n-propyl-ke-
15 ton, Cyclohexanon, 3-Methylcyclohexanon, 4-Methylcyclo-
hexanon, Acetophenon, Propiophenon, Butyrophenon, Phe-
nylaceton, p-Methoxyacetophenon, m-Nitroacetophenon.

Als Wasserstoff-Donor-Reduktionsmittel für die reduktive
20 Alkylierung kann man beispielsweise Ameisensäure verwen-
den (Leuckart-Wallach-Reaktion). Die Ameisensäure wird
in großem Überschuß verwendet. Mit Formaldehyd als
Carbonylkomponente kann die Reaktion in wäßriger Lösung
durchgeführt werden, mit Ketonen und weniger reak-
25 tionsfähigen Aldehyden in wasserfreier Ameisensäure. Die
Reaktionstemperaturen liegen zwischen 100 und 200°C,
gegebenenfalls muß die Reaktion in einem Autoklaven
durchgeführt werden.

30 Als Wasserstoff-Donor-Reduktionsmittel kann man auch
katalytisch erregten Wasserstoff verwenden. Als Kataly-
sator kommt vor allem Raney-Nickel in Frage, es können
aber auch Edelmetallkatalysatoren Verwendung finden. Die
Reaktion wird im allgemeinen bei Drucken zwischen 80 und
35 150 Atmosphären H₂-Druck und Temperaturen zwischen 70

Le A. 23 567

H 17-02-88

- 8 -

5 und 150°C durchgeführt. Als Lösungsmittel werden protische, polare Lösungsmittel besonders Alkohole bevorzugt.

Als Wasserstoff-Donor-Reduktionsmittel werden auch
10 Alkalimetallcyanoborhydride, Dialkylaminoborane und Alkalimetallborhydride verwendet. Besonders bevorzugt in dieser Verfahrensvariante ist die Verwendung von Natriumcyanoborhydrid.

15 Die Reaktion wird im allgemeinen bei Raumtemperatur durchgeführt. Es kann aber auch günstig sein, auf Rückflußtemperatur zu erhitzen.

Das Verfahren wird üblicherweise in einem inerten Lösungsmittel durchgeführt. Obwohl wasserfreie aprotische
20 Lösungsmittel eingesetzt werden können (z. B. Tetrahydrofuran, wenn das Reduktionsmittel Morpholinoboran ist), wird gewöhnlich doch ein protisches Lösungsmittel verwendet. Als solches eignet sich besonders ein
25 niederes Alkanol. Es kann aber auch Wasser oder ein wäßriges niedriges Alkanol (z. B. wäßriges Methanol oder Aethanol) oder andere wäßrige Lösungsmittelsysteme, wie z. B. wäßriges Dimethylformamid, wäßriges Hexamethylphosphorsäuretriamid, wäßriges Tetrahydrofuran oder
30 wäßriger Aethylenglycoldimethyläther verwendet werden.

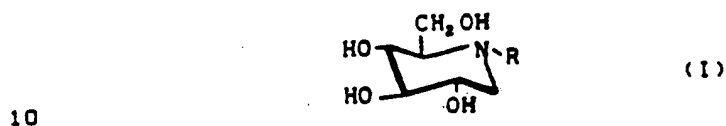
Das Verfahren wird gewöhnlich in einem pH-Bereich von 1 bis 11 durchgeführt, bevorzugt ist ein pH-Bereich zwischen 4 und 7.

35

Le A 23 567

- 9 -

5 Als neue Wirkstoffe seien im einzelnen aufgeführt die Verbindungen der Formel (I)



mit R

15 CH₃ -

CH₃CH₂ -

CH₃CH₂CH₂ -

20

CH₃CHCH₃

CH₃CH₂CH₂CH₂ -

25

CH₃-CH-CH₂-CH₃

$\begin{array}{c} \text{H}_3\text{C} \quad | \\ \quad \quad \text{CH-CH}_2- \\ \quad \quad | \\ \text{H}_3\text{C} \end{array}$

30

$\begin{array}{c} \text{H}_3\text{C} \\ \quad \diagdown \\ \text{H}_3\text{C}-\text{C}- \\ \quad \diagup \\ \text{H}_3\text{C} \end{array}$

CH₃(CH₂)₃-CH₂ -

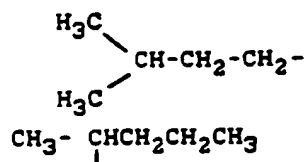
35

Le A 23 567

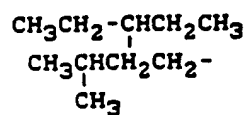
5

R

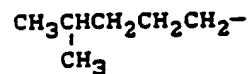
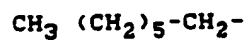
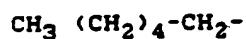
10



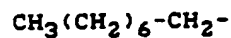
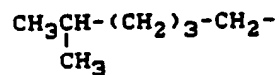
15



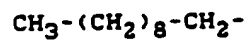
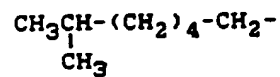
20



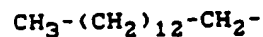
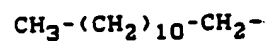
25



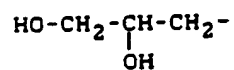
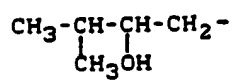
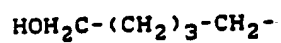
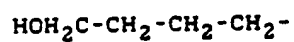
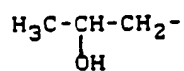
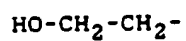
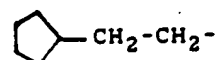
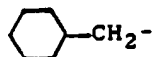
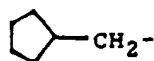
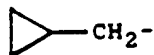
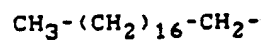
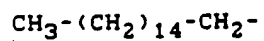
30



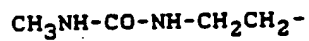
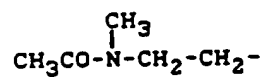
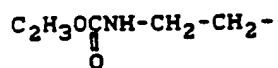
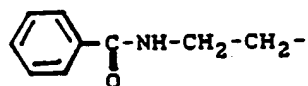
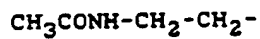
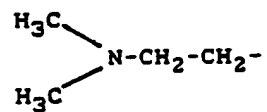
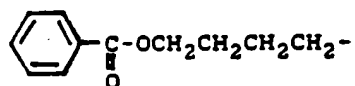
35

L. A 23 567

R

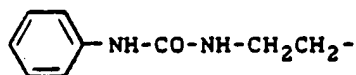
Le A 23 567

R

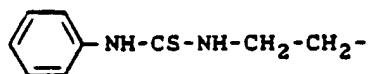
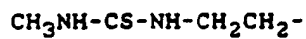
Le A 23 567

5

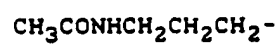
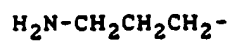
R



10



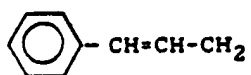
15



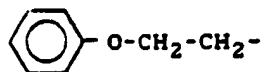
20



25



30



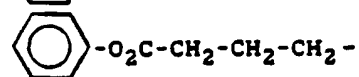
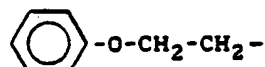
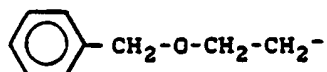
35

Le A 23 567

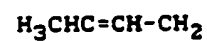
5

R

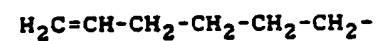
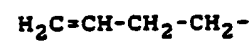
10



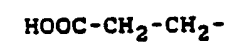
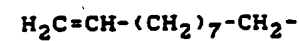
15



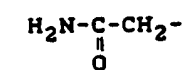
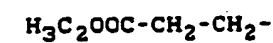
20



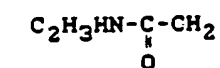
25



30

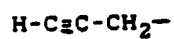
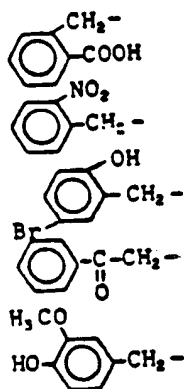
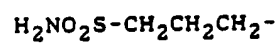
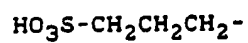
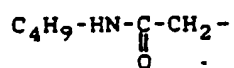


35

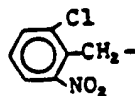
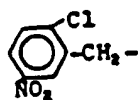
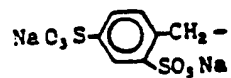
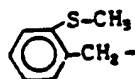
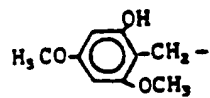
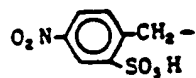
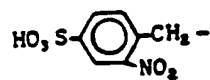
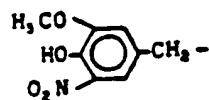
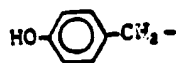
Le A 23 567

- 15 -

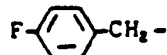
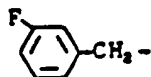
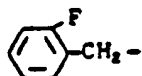
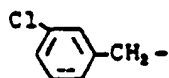
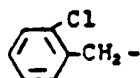
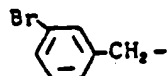
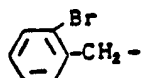
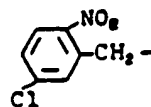
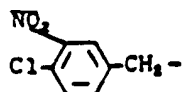
R

Le A 23 567

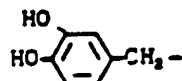
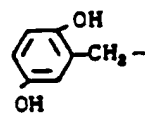
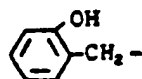
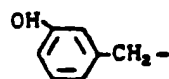
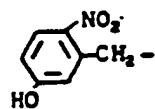
R

Lo A 23 567

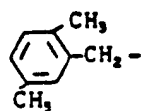
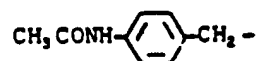
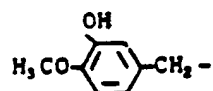
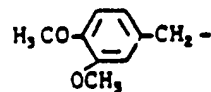
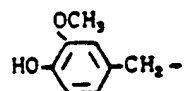
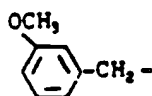
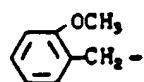
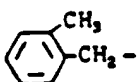
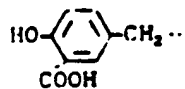
R

Le A 23 567

R

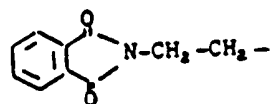
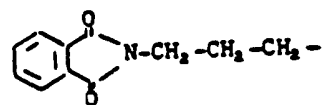
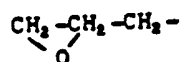
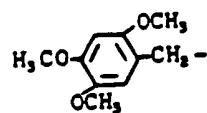
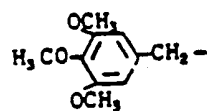
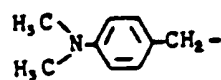
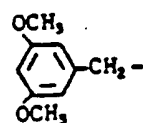
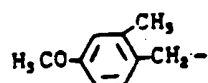
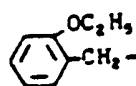
Le A 23 567

R

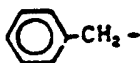
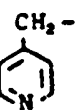
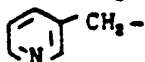
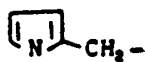
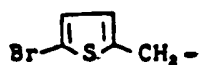
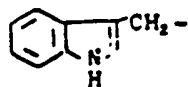
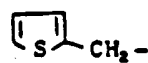
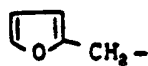
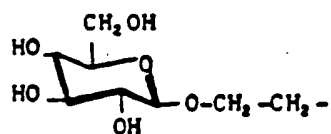
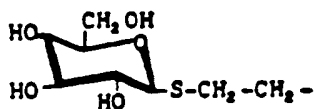
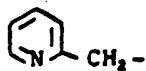
Le A 23 567

1700
- 20 -

R

Le A 23 567

R

Le A 23 567

- 5 Die erfindungsgemäßen Inhibitoren eignen sich als Mannosidase-Inhibitoren.

Zur Verbreiterung des Wirkungsspektrums kann es sich empfehlen, Inhibitoren für Glycosidhydrolasen, die sich
10 gegenseitig in ihrer Wirkung ergänzen, zu kombinieren, sei es, daß es sich um Kombinationen der erfindungsgemäßen Inhibitoren untereinander oder um Kombinationen der erfindungsgemäßen Inhibitoren mit bereits bekannten handelt. So kann es beispielsweise zweck-
15 mäßig sein, erfindungsgemäße Mannosidase-Inhibitoren mit bereits bekannten Amylase-Inhibitoren zu kombinieren.

Pharmazeutische Zubereitungen können eine größere oder kleinere Menge des Inhibitors enthalten, z.B. 0,1 %
20 bis 99,5 %, in Kombination mit einem pharmazeutisch verträglichen nichttoxischen, inerten Trägerstoff, wobei der Trägerstoff eine oder mehrere feste, halbfeste oder flüssige Verdünnungsmittel, Füllstoffe und/oder nicht-toxisches, inertes und pharmazeutisch-verträgliches
25 Formulierungshilfsmittel enthalten kann. Solche pharmazeutischen Zubereitungen liegen vorzugsweise in Form von Dosierungseinheiten vor, d. h. physikalisch-diskrete, eine bestimmte Menge des Inhibitors enthaltenden Einheiten, die einem Bruchteil oder einem Vielfachen der
30 Dosis entsprechen, die zur Herbeiführung der gewünschten Hemmwirkung entsprechen. Die Dosierungseinheiten können 1, 2, 3, 4 oder mehr Einzeldosen oder 1/2, 1/3 oder 1/4 einer Einzeldosis enthalten. Eine Einzeldosis enthält vorzugsweise eine genügende Menge Wirkstoff, um

35

Le A 23 567

5 bei einer Applikation gemäß eines vorher bestimmten
Dosierungsschemas einer oder mehrerer Dosierungsein-
heiten die gewünschte Hemmwirkung zu erzielen, wobei
eine ganze, eine halbe, oder ein Drittel oder ein Vier-
10 tel der Tagesdosis gewöhnlich zu allen Haupt- und Ne-
benmahlzeiten am Tage verabreicht wird. Andere thera-
peutische Mittel können auch eingenommen werden. Ob-
gleich die Dosierung und das Dosierungsschema in jedem
Fall sorgsam abgewogen werden sollte, unter Anwendung
15 gründlichen fachmännischen Urteils und unter Beach-
tung des Alters, des Gewichts und des Zustands des
Patienten, der Art und der Schwere der Erkrankung, wird
die Dosierung gewöhnlich in einem Bereich zwischen etwa
1 bis etwa 1×10^4 SIE/kg des Körpergewichtes pro Tag
liegen. In manchen Fällen wird man dabei eine ausrei-
20 chende therapeutische Wirkung mit einer geringeren Dosis
erreichen, während in anderen Fällen eine größere Dosis
erforderlich sein wird.

Orale Applikation kann unter Verwendung fester und
25 flüssiger Dosierungseinheiten durchgeführt werden, wie
z. B. Pulver, Tabletten, Dragees, Kapseln, Granulate,
Suspensionen, Lösungen und dergleichen.

Pulver wird durch Zerkleinerung der Substanz in einer
30 geeigneten Größe und Vermischen mit einem ebenfalls
zerkleinerten pharmazeutischen Trägerstoff hergestellt.
Obgleich ein eßbares Kohlenhydrat, wie z. B. Stärke,
Lactose, Saccharose oder Glucose normalerweise zu diesem
Zwecke Verwendung findet und auch hier benutzt werden
35 kann, ist es wünschenswert ein nicht metabolisierbares
Kohlenhydrat, wie z. B. ein Cellulosederivat zu be-
nutzen.

Le A 23 567

P. 10. 00. 00.
- 24 -

- 5 Süßmittel, Geschmackszusätze, Konservierungsstoffe, Dispergiermittel und Färbemittel können auch mitverwendet werden.

- 10 Die Kapseln können durch Zubereitung der oben beschriebenen Pulvermischung und durch Füllung bereits gebildeter Gelatinehüllen hergestellt werden. Die Pulvermischung kann man vor dem Füllvorgang mit Gleitmitteln, wie z. B. Kieselgel, Talkum, Magnesiumstearat, Calciumstearat oder festem Polyäthylenglykol versetzen. Die
15 Mischung kann man ebenfalls mit einem Desintegrator oder Lösungsvermittler, wie z. B. Agar-Agar, Calciumcarbonat oder Natriumcarbonat versetzen, um bei Einnahme der Kapsel die Zugänglichkeit des Inhibitors zu verbessern.

20

- Die Anfertigung der Tabletten erfolgt zum Beispiel durch Herstellung einer Pulvermischung, grob oder feinkörnig, und Hinzufügung eines Gleitmittels und Desintegrators. Aus dieser Mischung formt man Tabletten. Ein Pulver-
25 Mischung bereitet man vor durch Mischung der Substanz, welche in geeigneter Weise zerkleinert wurde und ergänzt ein Verdünnungsmittel oder eine andere Trägersubstanz wie oben beschrieben. Gegebenenfalls fügt man ein Bindemittel hinzu: z. B. Carboxymethylcellulose, Alginate,
30 Gelatine oder Polyvinylpyrrolidone, einen Lösungsverlängerer, wie z. B. Paraffin, einen Resorptionsbeschleuniger, wie z. B. ein quarternäres Salz und/oder ein Adsorptionsmittel, wie z. B. Bentonit, Kaolin oder Dicalciumphosphat. Die Pulvermischung kann granuliert
35 werden zusammen mit einem Bindemittel, wie z. B. Sirup, Stärkepaste, Akazienschleim, oder Lösungen aus Zellulose- oder Polymerenmaterialien. Danach preßt man das

Le A 23 567

- 5 Produkt durch ein grobes Sieb. Als Alternative hierzu kann man die Pulvermischung durch eine Tablettenmaschine laufen lassen und die sich ergebenden ungleichmäßig geformten Stücke bis auf Korngröße zerkleinern. Damit die entstandenen Körner nicht in den tablettenbildenden Düsen stecken bleiben, kann man sie mit einem Gleitmittel versetzen, wie z. B. Stearinsäure, Stearatsalz, Talkum oder Mineralöl. Diese gleitfähig gemachte Mischung wird dann in Tablettenform gepreßt. Die Wirkstoffe können auch mit freifließenden inerten Trägerstoffen vereinigt werden und direkt in Tablettenform gebracht werden unter Auslassung der Granulat- oder Zerstückelungsschritte. Man kann das Produkt mit einer klaren oder opaken Schutzhülle versehen, z. B. einem Überzug aus Schellack, einem Überzug aus Zucker oder Polymersubstanzen und einer polierten Hülle aus Wachs. Farbstoffe können diesen Überzügen beigelegt werden, damit zwischen den verschiedenen Dosierungseinheiten unterschieden werden kann.
- 25 Die oral zu verabreichenden Zubereitungsformen, wie z. B. Lösungen, Syrup und Elixire, lassen sich in Dosierungseinheiten herstellen, so daß eine bestimmte Menge Präparat eine bestimmte Menge Wirkstoff enthält. Syrup kann so hergestellt werden, daß der Wirkstoff in einer wäßrigen Lösung, welche geeignete Geschmacksstoffe enthält, gelöst wird; Elixire werden unter Verwendung nichttoxischer, alkoholischer Trägerstoffe erhalten. Suspensionen kann man durch Dispergieren der Verbindung in einem nicht toxischen Trägerstoff darstellen. Lösungsvermittler und Emulgiermittel, wie
- 30
35

Le A 23 567

* 174 207

- 26 -

- 5 z. B. äthoxylierte Isostearylalkohole und Polyoxy-
äthylensorbitester, Konservierungsmittel, geschacksver-
bessernde Zusätze wie z. B. Pfefferminzöl oder Saccha-
rin und dergleichen können auch zugegeben werden.
- 10 Dosierungsvorschriften können auf der Kapsel angegeben
werden. Überdies kann die Dosierung so abgesichert sein,
daß der Wirkstoff verzögert abgegeben wird, z. B. durch
Einhalten des Wirkstoffes in Polymerensubstanzen, Wachse
oder dergleichen.
- 15 Zusätzlich zu den oben erwähnten pharmazeutischen
Zusammensetzungen lassen sich auch diese Wirkstoffe
enthaltende Lebensmittel hergestellt werden; bei-
spielsweise Zucker, Brot, Kartoffelprodukte, Fruchtsaft,
- 20 Bier, Schokolade und andere Konfektartikel, und Konser-
ven, wie z. B. Marmelade, wobei zu diesen Produkten eine
therapeutisch-wirksame Menge mindestens eines der erfin-
dungsgemäßen Inhibitoren gegeben wurde.

Le A 23 567

5 Herstellungsbeispiele1. N-Methyl-1-desoxy-manno-nojirimycin

6 g (30 mMol) Manno-1-desoxynojirimycin-Hydrochlorid, 7,7 g einer 35 %igen Formalin-Lösung (90 mMol) und 1,9 g (30 mMol) Natriumcyanoborhydrid werden in 150 ml Methanol und 30 ml Wasser gelöst, der pH mit Eisessig auf 4-5 gestellt und 2 1/2 Stunden bei RT gerührt. Anschließend wird der pH mit konzentrierter Salzsäure auf 3-4 eingestellt und eine Stunde unter Rückfluß gekocht. Nach dem Abkühlen wird die Lösung über einen sauren Ionenaustauscher gegeben (Levatit SP 112, H⁺-Form, in einer Säule 5 x 40 cm), mit 500 ml Methanol gewaschen und mit 500 ml Methanol/konz. Ammoniak 10:1 eluiert. Nach dem Einrotieren des Eluats wird das Produkt aus Ethanol kristalliniert. Man erhält 5-6 g des gewünschten Produkts.
Fp.: 139°C

2. N-Ethyl-1-desoxy-manno-nojirimycin

Herstellung analog Beispiel 1 mit Acetaldehyd statt Formalin.

MS: 11⁺ = 191

3. N-Propyl-1-desoxy-manno-nojirimycin

Herstellung analog Beispiel 1 mit Propionaldehyd statt Formalin.

MS: 11⁺ = 204

Le A 23 567

5 4. N-Heptyl-1-desoxy-manno-nojirimycin

Herstellung analog Beispiel 1 mit Heptanal statt Formalin.

MS: 11⁺ = 261

10

5. N-Dodecyl-1-desoxy-manno-nojirimycin

Herstellung analog Beispiel 1 mit Dodecanal statt Formalin

15

MS: 11⁺ = 333

6. N-(3-Phenylpropyl)-1-desoxy-manno-nojirimycin

Herstellung analog Beispiel 1 mit 3-Phenylpropanal statt Formalin.

20

Fp.: 55°C

7. N-p-chlorbenzyl-1-desoxy-manno-nojirimycin

25

Herstellung analog Beispiel 1 mit p-Chlorbenzaldehyd statt Formalin.

Fp.: 43°C

8. N-Carboxymethyl-1-desoxy-manno-nojirimycin

33

20 g (0.1 mol) Manno-1-desoxynojirimycin-Hydrochlorid, 19 g (0.1 mol) Bromessigsäure-tert-butylester, 13,8 g (0.1 mol) K₂CO₃ und 1 g KJ werden über Nacht bei Raumtemperatur in 150 ml Methanol gerührt. Anschließend wird von den Salzen abfiltriert, mit konzentrierter Salzsäure ein pH von

35

Le A 23 567

5 4-5 eingestellt und analog Beispiel 1 über einen
sauren Ionenaustauscher (Levatit SP 112, H⁺-
Form) gegeben. (Anmerkung: der tert.-Butylester
wird durch den sauren Ionenaustauscher in die freie
Säure überführt).

10 Fp.: 205°C

9. N-(3-Phenyl-3-propenyl)-1-desoxy-manno-noirrimycin

Herstellung analog Beispiel 8 mit 3-Phenyl-3-pro-
15 penylbromid statt Bromessigsäure-ter.-butylester.
MS: 11⁺ = 279

20

25

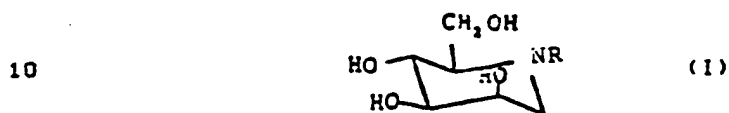
30

35

Le A 23 567

5 Patentansprüche

1. Verbindungen der Formel (I)



in der

15 R einen gegebenenfalls substituierten, geradkettigen, verzweigten oder cyclischen, gesättigten oder ungesättigten aliphatischen Kohlenwasserstoffrest darstellt.

2. Verbindungen gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß R einen Alkylrest mit 1 bis 30 C-Atomen oder einen Alkenylrest oder einen Alkinyrest mit 2 bis 18 C-Atomen darstellt.

20

3. Verbindungen gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß R einen Alkylrest mit 1 bis 18 C-Atomen oder einen Alkenylrest oder einen Alkinyrest mit 3 bis 10 C-Atomen darstellt.

25

4. Verbindungen gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß R einen Alkylrest mit 1 bis 12 C-Atomen darstellt.

30

5. Verbindungen gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß R einen Methyl-, Ethyl-, Propyl-, Heptyl-,

35

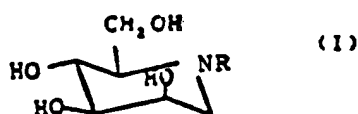
Le A 23 567

5 Dodecyl-, Phenoxypropyl-, Halogenbenzyl-, Caroxy-
methyl- oder Phenylpropenylrest darstellt.

6. Verbindungen gemäß den Ansprüchen 1 bis 5 in Form
ihrer pharmazeutisch verwendbaren Salze und in
10 Form ihrer Bio-Vorläufer.

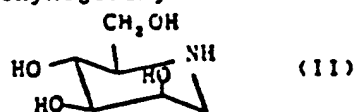
7. Verbindungen gemäß Anspruch 6 in Form ihrer Hydro-
chloride, -sulfate, -acetate, -carbonate oder
-oxalate.

15 8. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der
Formel (I)

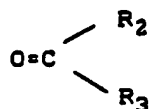


in der

R einen gegebenenfalls substituierten, geradket-
tigen, verzweigten oder cyclischen, gesättigten
oder ungesättigten aliphatischen Kohlenwasser-
stoffrest darstellt, dadurch gekennzeichnet, daß
25 man Manno-1-desoxynojirimycin der Formel (II)



30 mit Carbonylverbindungen der Formel (III)

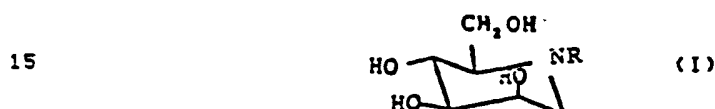


35

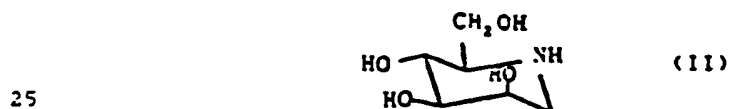
Le A 23 567

5 in der
 R^2 und R^3 entweder H bedeuten oder die oben für
 R angegebene Bedeutung besitzen oder R^2 für H und
 R^3 für die oben angegebene Bedeutung von R steht,
 10 in Gegenwart eines Wasserstoff-Donor-Reduktions-
 mittels umgesetzt.

9. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der
 Formel (I)



in der
 R einen gegebenenfalls substituierten, geradket-
 tigen, verzweigten oder cyclischen, gesättigten
 20 oder ungesättigten aliphatischen Kohlenwasser-
 stoffrest darstellt, dadurch gekennzeichnet, daß
 man Manno-1-desoxynojirimycin der Formel (II)



mit reaktiven Alkylierungsmitteln der Formel (IV)

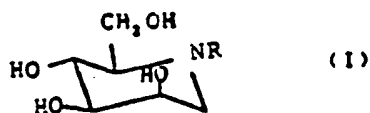


30 in der
 R die oben angegebene Bedeutung besitzt und Z eine
 bei Alkylierungsmitteln gebräuchliche leicht aus-
 tretende Gruppe darstellt, umgesetzt und die Reak-
 tionsansätze in üblicher Weise aufarbeitet.

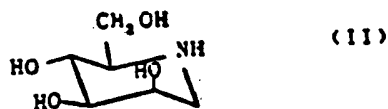
35

Le A 23 567

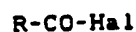
- 5 10. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel (I)



- 10 in der
 R einen gegebenenfalls substituierten, gerad-
 kettigen, verzweigten oder cyclischen, gesättigten
 oder ungesättigten aliphatischen Kohlenwasserstoff
 darstellt, dadurch gekennzeichnet, daß man Manno-1-
 15 desoxynojirimycin der Formel (II)

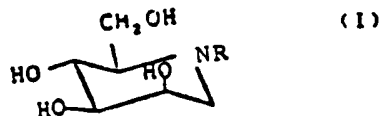


- 20 mit Acylverbindungen der Formel (V)



- in der
 25 R die oben angegebene Bedeutung besitzt und Hal für
 Halogen steht, oder mit einem den Rest R enthalten-
 den Anhydrid umgesetzt und die entstehenden Verbin-
 dungen anschließend mit einem Reduktionsmittel re-
 duziert.

- 30 11. Verbindungen der Formel (I)

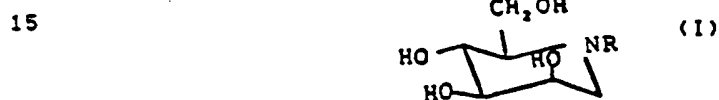


35

Le A 23 567

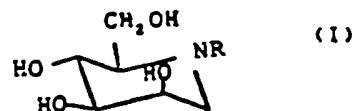
5 in der
R einen gegebenenfalls substituierten, gerad-
kettigen, verzweigten oder cyclischen, gesättigten
oder ungesättigten aliphatischen Kohlenwasserstoff-
10 rest darstellt, zur Anwendung bei der therapeuti-
schen Behandlung des menschlichen oder tierischen
Körpers.

12. Verbindungen der Formel (I)



in der
R einen gegebenenfalls substituierten, geradket-
20 tigen, verzweigten oder cyclischen, gesättigten
oder ungesättigten aliphatischen Kohlenwasser-
stoffrest darstellt, zur Verwendung als Mannosi-
daseinhibitoren.

25 13. Arzneimittel enthaltend Verbindungen der Formel (I)

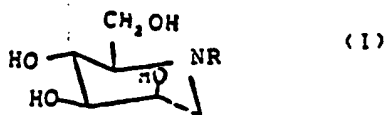


30 in der
R einen gegebenenfalls substituierten, geradket-
tigen, verzweigten oder cyclischen, gesättigten
oder ungesättigten aliphatischen Kohlenwasser-
stoffrest darstellt.

35

Le A 23 567

14. Verwendung von Verbindungen der Formel (I)



5

in der R einen gegebenenfalls substituierten, geradkettigen, verzweigten oder cyclischen, gesättigten oder ungesättigten aliphatischen Kohlenwasserstoffrest darstellt, bei der Herstellung von Arzneimitteln, die einer Bekämpfung von Krankheiten des menschlichen oder tierischen Körpers dienen.

Le A 23 567